

Aus dem Institut für Humangenetik
der Philipps-Universität in Marburg
Direktor: Professor Dr. G. G. Wendt

MAO-AKTIVITÄT UND BEWEGUNGSVERHALTEN
VON RATTEN UNTER BELASTUNG MIT
L-2, 4-DIAMINO BUTTERSÄURE (= DABA)

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von —

CORNELIUS OEPEIN

aus Freiburg i.Br.

Marburg 1977

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus dem Institut für Humangenetik
der Philipps-Universität in Marburg
Direktor: Professor Dr. G. G. Wendt

MAO-AKTIVITÄT UND BEWEGUNGSVERHALTEN
VON RATTEN UNTER BELASTUNG MIT
L-2, 4-DIAMINO BUTTERSÄURE (= DABA)

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

CORNELIUS OEPEN
aus Freiburg i.Br.

Marburg 1977

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg



Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 15.4.1977

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. Neurath

Referent: Dr. rer. nat. Schneider

Correferent: Prof. Dr. Wesemann

Inhalt

I.	Einleitung	Seite 1
II.	Material und Methode	3
	A) Untersuchungsgut	3
	1. Versuchstiere	3
	2. Untersuchungsmaterial	3
	3. Gewinnung des Untersuchungsmaterials	3
	B) Untersuchungsmethode	4
	1. Die Bestimmung der MAO-Aktivität	4
	2. Das Reaktionsprinzip	4
	3. Zusammensetzung der Inkubationslösung	4
	4. Durchführung der Methode	5
	C) Untersuchungsbedingungen	6
	1. Tagesrhythmus	6
	2. Versuchsdauer	6
	3. Zahl der Versuche	6
	4. Vorbehandlung der Versuchstiere	7
	D) Verwendete Reinsubstanzen	7
	E) Beobachtung des Bewegungsverhaltens	7
III.	Ergebnisse	8
	A) Die MAO-Aktivität	8
	1. Unterschiedliche Versuchsdauer	8
	2. Einzelne Organe	15
	3. Mittlere Extinktionswerte	23
	B) Bewegungsverhalten der untersuchten Ratten	24
	1. Welche Veränderungen treten auf ?	24
	a) Trägheit und Reaktionsarmut	24
	b) Kopfschleudern in schlaffer Körperhaltung	24
	2. Wann treten die ersten Veränderungen auf ?	25

IV. Diskussion	Seite 27
A) Material und Methode	27
B) Ergebnisse im Einzelnen	28
1. MAO-Aktivität	28
2. Bewegungsverhalten	30
C) Schlußüberlegung	31
V. Zusammenfassung	34
VI. Literaturverzeichnis	36
VII. Lebenslauf	43

I. Einleitung

Die Monoaminoxidase (MAO) ist in den meisten Organen vor allem in Mitochondrien und Mikrosomen enthalten (2,9,11, 12, 17, 41, 42). Sie bewirkt eine oxidative Desaminierung und damit Inaktivierung biogener Amine (z.B.: Dopamin, Noradrenalin, Serotonin) (16, 24). Außer von diesen Überträgern nervaler Impulse sind Transmitterfunktionen im ZNS auch von Aminosäuren (Glycin, γ -Aminobuttersäure) bekannt (24), deren Metabolisierung von der MAO unabhängig verläuft.

Die γ -Aminobuttersäure (GABA) wirkt als Transmittersubstanz inhibitorischer Neurone des Gehirns (5, 16, 19) mit höchsten Konzentrationen in Substantia Nigra, Striatum, Pallidum und Hypothalamus (5,25,34).

Daß die GABA bei HUNTINGTON'scher CHOREA (H.C.), ähnlich dem Dopamin bei Morbus PARKINSON, eine zentrale Rolle spielen könne, wurde aktuell, als man in Gehirnen von an H.C. Verstorbenen niedrigere GABA-Konzentrationen fand als bei Kontrollgruppen (33).

Therapieversuche bei H.C. durch orale Substitution von GABA blieben erfolglos (7, 27). Weil sie nicht die Blut-Hirn-Schranke passiert (39), suchte SHUTER 1974 nach Vorläufern dieser Substanz, die nach Passage der Blut-Hirn-Schranke zu GABA synthetisiert werden können. Dabei fand er nach Applikation von L-2,4-Diaminobuttersäure (DABA) in Mäusegehirnen erhöhte Konzentrationen der GABA (39).

Die verwendeten DABA-Dosierungen wirkten allerdings toxisch und führten bei Mäusen und Ratten zu verändertem Bewegungsverhalten und schließlich zum Tod (24,26,37,39).

Bei Ratten traten die Bewegungsstörungen nach 12-20 Stunden auf. Zu diesem Zeitpunkt wurden auch die höchsten Konzentrationen von GABA gemessen. Innerhalb von 48 Stunden

trat in der Regel der Tod ein (26,37).

Die dabei sich abspielenden Stoffwechselvorgänge sind bisher wenig erforscht. SCHNEIDER hat aber nach i.p.-Gabe von DABA eine Erhöhung der MAO-Aktivität in verschiedenen Rattenorganen gemessen (37), deren Ursache unbekannt ist.

Meine Aufgabe war es zu prüfen, ob die durch DABAgabe hervorgerufene Steigerung der MAO-Aktivität in einem zeitlichen Zusammenhang mit dem gestörten Bewegungsverhalten gesehen werden kann, und welcher Art die dabei auftretenden Bewegungsstörungen sind.

II. Material und Methode

A) Untersuchungsgut

1) Versuchstiere:

Die Untersuchungen wurden an Albino-Ratten (Stamm: Wistar AF/Han, aus dem Zentralinstitut für Versuchstierzucht in Hannover) durchgeführt, die sämtlich männlichen Geschlechts und im Durchschnitt 317 g schwer waren.

2) Untersuchungsmaterial:

Es wurden jeweils folgende Organe untersucht:

1. Gehirn
2. Lunge
3. Herz
4. Leber
5. Nieren
6. Milz
7. Hoden

3) Gewinnung des Untersuchungsmaterials:

Jede Ratte wurde zum Tötungszeitpunkt mit Äther narkotisiert und sofort dekapitiert. Dann wurde das Tier durch massierende Bewegungen entblutet und sorgfältig präpariert. Die Organe wurden zusätzlich auf besonders saugfähigem Fließpapier hin- und hergewälzt, um sie von dem anhaftenden Blut zu befreien, einzeln gewogen, mit einer Präparierschere grob zerkleinert und mit der dreifachen Menge (des Organgewichts) Sucrose-lösung versetzt. (Von der Leber wurden ausnahmsweise immer 2 g abgewogen.) Anschließend wurden sie homogenisiert.

4) Durchführung der Methode

Im Abstand von 10 min. wurde für jedes Organ jeder Ratte folgender Untersuchungsgang 2mal durchgeführt: 0,2 ml der Enzymsuspension wurde mit 2,8 ml Inkubationslösung in einem Polypropylen-Gläschen gemischt. Der Leerwert wurde mit 1,0 ml Perchlorsäure inaktiviert. Nach 20 min. Inkubationszeit in einem Wasserbad bei 37°C wurden die restlichen Gemische mit 1,0 ml Perchlorsäure inaktiviert und 20 min. lang bei 30.000 U/min. zentrifugiert. Der Überstand wurde in die Küvetten gegossen und die Extinktion (E) mit dem Zeiss-Photometer PMQ II gemessen.

C) Untersuchungsbedingungen

1) Tagesrhythmus

Zur Vermeidung tageszeitlicher Schwankungen der MAO-Aktivität (1) wurde der Tötungszeitpunkt auf 12.00 Uhr mittags festgelegt. Hiervon ausgehend ergab sich der Beginn für die einzelnen Versuche.

2) Versuchsdauer

Die Versuchsdauer, also die Dauer der Belastung des Rattenorganismus mit DABA, wurde so gewählt, daß sowohl ein zu erwartender schneller Wirkungseintritt, wie auch ein möglicher langsamer Wirkungsverlust berücksichtigt werden sollte:

VERSUCHSGRUPPE	TÖTUNGSZEIT	VERSUCHSDAUER	VERSUCHSBEGINN
K =Kontrolle	12.00mittags	---	---
I =Versuch I	- " -	1 Stunde	11.00 Uhr
II =VersuchII	- " -	2 Stunden	10.00 Uhr
III =VersuchIII	- " -	4 Stunden	8.00 Uhr
IV =VersuchIV	- " -	8 Stunden	4.00 Uhr
V =Versuch V	- " -	16 Stunden	20.00 Uhr (Vortag)
VI =VersuchVI	- " -	32 Stunden	4.00 Uhr (Vortag)

Abb. 1 Übersicht über die Versuchszeiten

3) Zahl der Versuche

Als Kontrollgruppe wurden 6 unbehandelte Ratten untersucht; in den Versuchen I-VI wurden je 3 Ratten mit DABA vorbehandelt und untersucht. Die Organe jeder Ratte wurden in 2 Ansätzen mit je 5 Proben gemessen, so daß jeweils ein Mittelwert für ein Organ eines Versuchs aus 30 gemessenen Extinktionswerten errechnet ist. Wegen der geringen Zahl der Versuchstiere lassen Abweichungen vom Kontrollwert keine Signifikanz im statistischen Sinne erkennen (10).

4) Vorbehandlung der Versuchstiere

Alle Ratten erhielten bis zum Tötungszeitpunkt eine Standardidität aus Altromin R und Leitungswasser ad libitum. Eine halbe Stunde vor Versuchsbeginn wurde jede Ratte gewogen. Entsprechend dem Körpergewicht der Ratte wurden 0,93 g DABA/kg (37) in einigen Tropfen Aqua dest. gelöst und mit NaOH 10 % auf pH 7,8 eingestellt. Anschließend wurde diese Lösung zur vorgesehenen Zeit pünktlich intraperitoneal injiziert.

D) Verwendete Reinsubstanzen

Sucrose (0,25 molare Lösung)

Di-Natriumhydrogenphosphat (Merck Art. 6580)

Kalium-di-hydrogenphosphat (Merck Art. 4873)

Semicarbazidhydrochlorid (Merck Art. 7722)

Tyramin (Fluka Nr. 93 810)

Perchlorsäure (Merck Art. 518)

L-2,4-Diaminobuttersäuredihydrochlorid (Serva Art. 18 880)

Die Substanzen wurden aus der Apotheke der Philipps-Universität Marburg bezogen, mit Ausnahme der DABA, die direkt vom Hersteller bezogen wurde.

E) Beobachtung des Bewegungsverhaltens

Das Bewegungsverhalten der DABA-Ratten wurde unter normalen Bedingungen im Tierstall und 1-2 Stunden vor Tötung beobachtet und mit dem Verhalten der Kontrolltiere verglichen. Typische Abweichungen wurden notiert und in einem Super-8-Film festgehalten, der ihre detaillierte Analyse erleichterte.

III. Ergebnisse

A) Die MAO-Aktivität

In den folgenden Diagrammen - aufgeteilt nach 1) Versuchsdauer und 2) untersuchten Organen - entspricht die Höhe jeder Säule der Höhe des zugehörigen, aus den gemessenen Extinktionswerten errechneten Mittelwertes (MW). Da die Extinktion in einem direkten Verhältnis zur Menge des unter Mitwirkung der MAO gebildeten Aldehyd-Semicarbazon-Komplexes steht, ist die Höhe der Säulen als Maß für die Aktivität der MAO anzusehen.

Für einige MW, deren Standardabweichungen sich nicht oder nur geringfügig mit denen der Kontrollgruppe überschneiden (genaue Angaben im Text zu den einzelnen Diagrammen), habe ich nach dem Student-Test T-Wert und Freiheitsgrad berechnet. Mit diesen Parametern konnten statistisch signifikante Unterschiede nicht nachgewiesen werden (10). Richtung und Ausmaß der Aktivitätsverschiebungen verdienen dennoch Beachtung.

1) Unterschiedliche Versuchsdauer

In den folgenden Abb. 2-7 sind auf der Ordinate die Extinktion (E) bei 235 nm, auf der Abszisse die untersuchten 7 Organe abgetragen, wobei jeweils der Kontrollwert vorangestellt ist.

- a) 1 Stunde nach DABA-Injektion ist der MW der MAO-Aktivität im Gehirn mit der Kontrolle praktisch identisch. Herz und Leber zeigen höhere, Lunge, Nieren, Milz und Hoden niedrigere MW als die Kontrolle. Der Student-Test für den Nierenwert ergab: $T = 7,339$, Freiheitsgrad 58; somit ist p statistisch nicht signifikant (10).

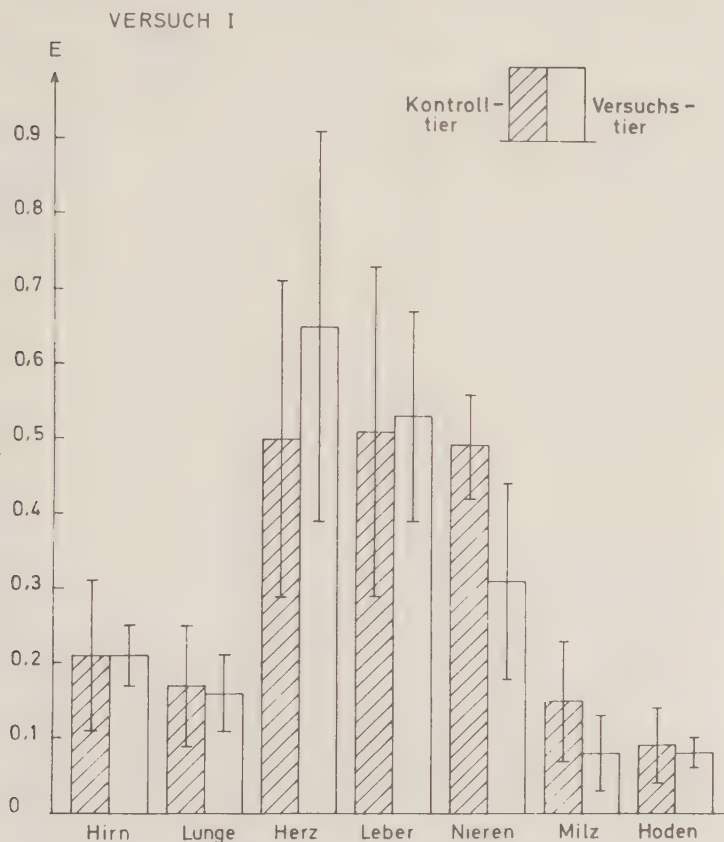


Abb. 2 MAO-Aktivität der 7 Rattenorgane 1 Stunde nach DABA-Injektion (Versuch I)

- b) 2 Stunden nach DABA-Injektion liegt der MW der MAO-Aktivität in Gehirn und Lunge gering, in Leber und Herz deutlich höher als die Kontrolle. In Nieren, Milz und Hoden liegt er geringfügig niedriger als die jeweilige Kontrolle.

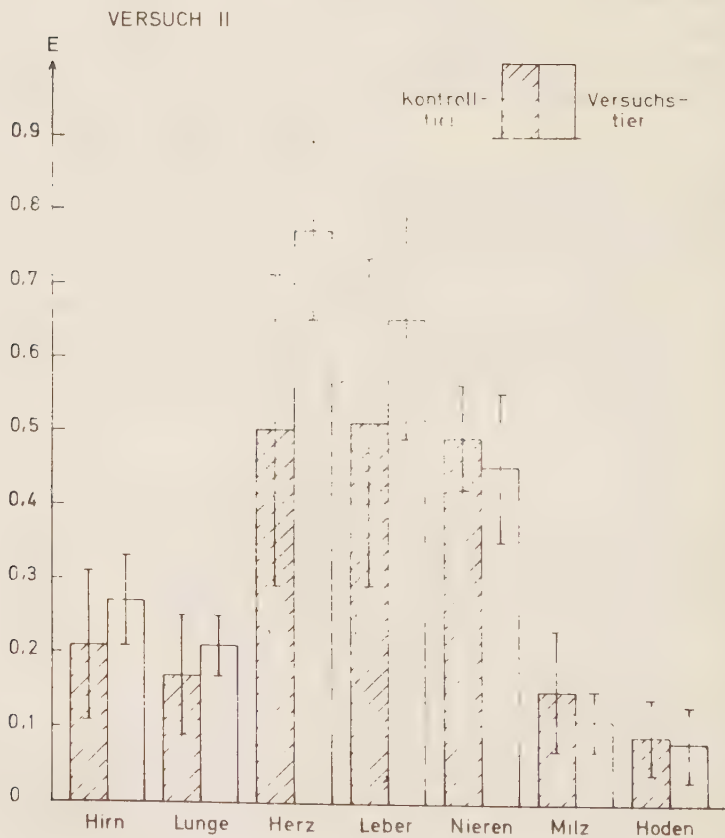


Abb. 3 MAO-Aktivität der 7 Rattenorgane 2 Stunden nach DABA-Injektion (Versuch II)

- c) 4 Stunden nach DABA-Injektion liegt der MW der MAO-Aktivität in Gehirn, Leber und besonders im Herz deutlich in Lunge und Hoden gering über den entsprechenden Kontrollwerten. In Nieren und Milz liegt er niedriger als die Kontrollwerte. Der Student-Test für den Hirnwert ergab: $T = 4,779$, Freiheitsgrad 58; für den Herzwert: $T = 17,323$, Freiheitsgrad 58. In beiden Fällen ist p statistisch nicht signifikant (10).

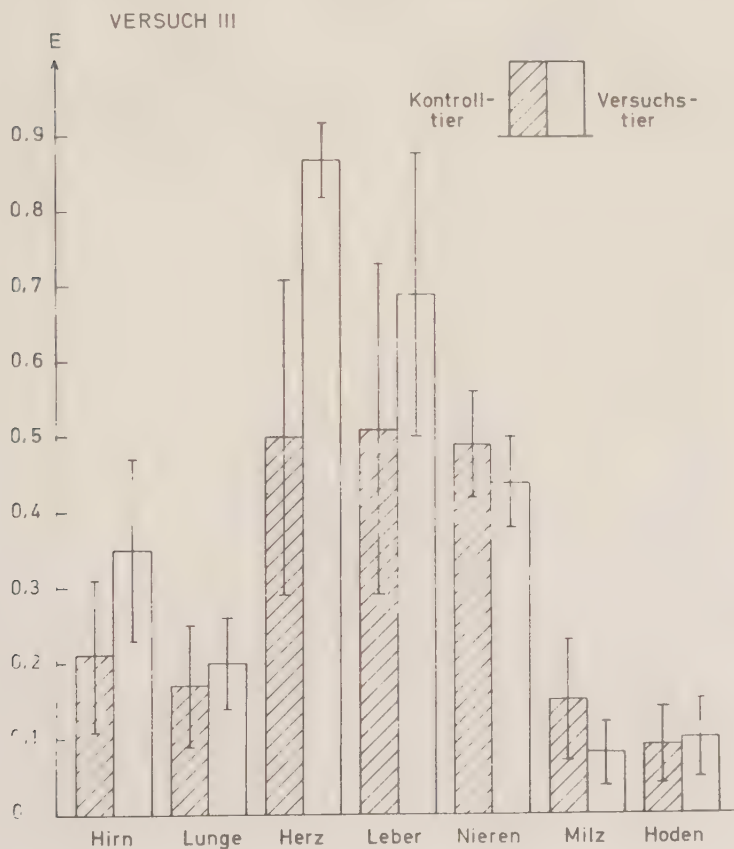


Abb. 4 MAO-Aktivität der 7 Rattenorgane 4 Stunden nach DABA-Injektion (Versuch III)

- d) 8 Stunden nach DABA-Injektion liegt der MW der MAO-Aktivität in Gehirn, Lunge und Hoden gering, in Herz und Leber deutlich über den Kontrollwerten. In Nieren und Milz liegt er gering unter den Kontrollwerten.
- Der Student-Test für den Leberwert ergab: $T = 2,351$, Freiheitsgrad 57; somit ist p statistisch nicht signifikant (10).

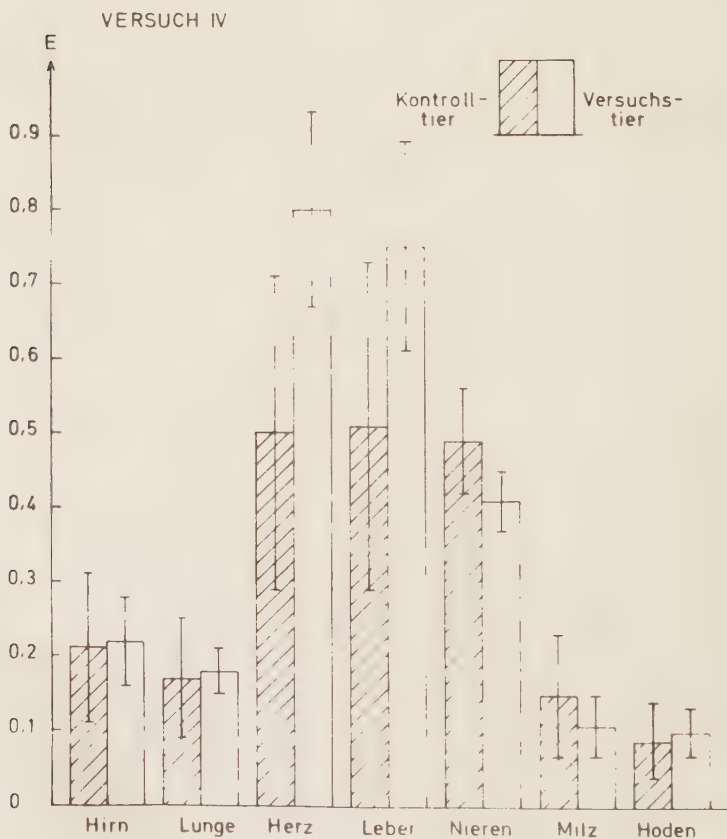


Abb. 5 MAO-Aktivität der 7 Rattenorgane 8 Stunden nach DABA-Injektion (Versuch IV)

- e) 16 Stunden nach DABA-Injektion liegt der MW der MAO-Aktivität in sämtlichen 7 Organen im Standard-Bereich der Kontrollwerte, bei Hirn und Lunge etwas höher, bei Herz, Leber, Nieren, Milz und Hoden etwas niedriger.

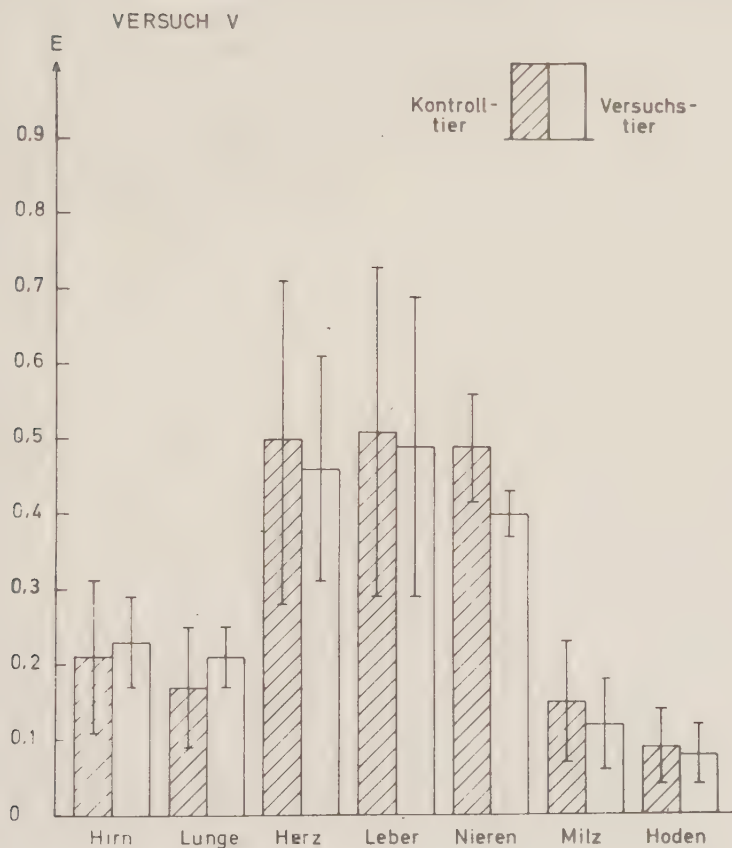


Abb. 6 MAO-Aktivität der 7 Rattenorgane 16 Stunden nach DABA-Injektion (Versuch V)

- f) 32 Stunden nach DABA-Injektion liegt der MW der MAO-Aktivität für Gehirn, Lunge, Herz und Leber über den Kontrollwerten. Im Herzen liegt er sogar außerhalb der Standardabweichungen des Kontrollwertes. Bei Nieren und Milz liegt er niedriger; in den Hoden sind MW und Kontrollwert praktisch identisch. Der Student-Test für den Herzwert ergab: $T = 12,324$, Freiheitsgrad 58; somit ist p statistisch nicht signifikant (10).

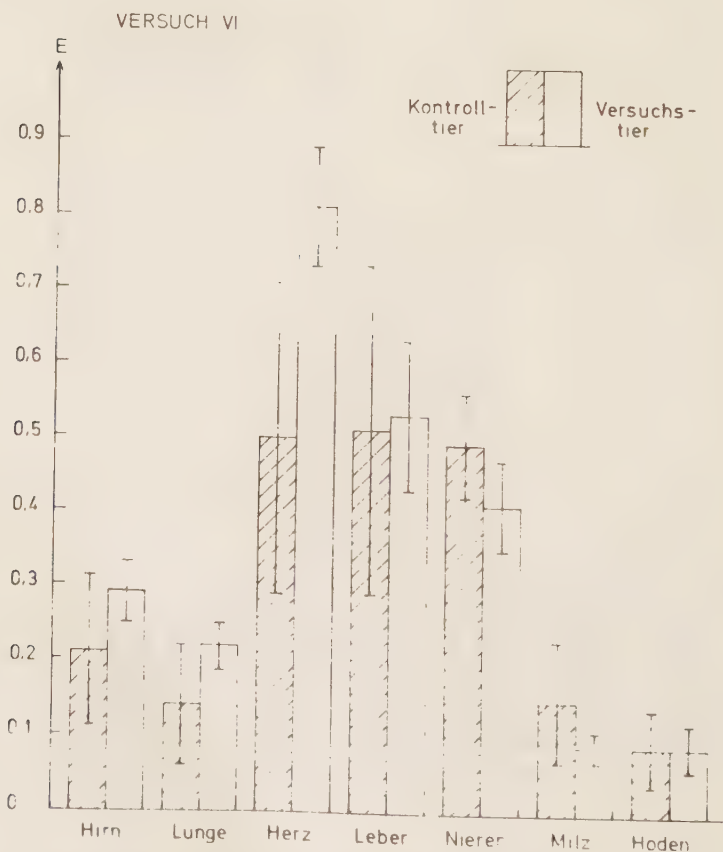


Abb. 7 MAO-Aktivität der 7 Rattenorgane 32 Stunden nach DABA-Injektion (Versuch VI)

2) Einzelne Organe

In den folgenden Abb. 8-14 ist auf der Ordinate die Extinktion (E) bei 235 nm abgetragen. Auf der Abszisse werden folgende Zeichen verwendet:

- K = Kontrollgruppe
- I = 1 Stunde nach DABA-Injektion
- II = 2 Stunden nach DABA-Injektion
- III = 4 Stunden nach DABA-Injektion
- IV = 8 Stunden nach DABA-Injektion
- V = 16 Stunden nach DABA-Injektion
- VI = 32 Stunden nach DABA-Injektion

- a) Im Gehirn zeigen die MW der MAO-Aktivität in den Versuchen II-VI höhere Werte als der Kontrollwert und der MW I (nach 1 h). Dabei liegt der MW III (nach 4 h) außerhalb der Standardabweichungen der Kontrollgruppe.

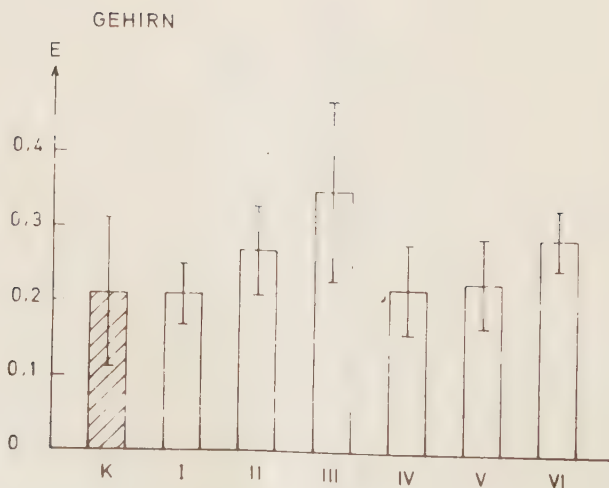


Abb. 8 MAO-Aktivität des Gehirns mit zunehmendem zeitlichem Abstand zur DABA-Injektion

- b) In der Lunge liegen die MW der MAO-Aktivität in den Versuchen I-VI jeweils nur geringfügig höher bzw. niedriger als der Kontrollwert. Auch die Standardabweichungen sind nahezu übereinstimmend.

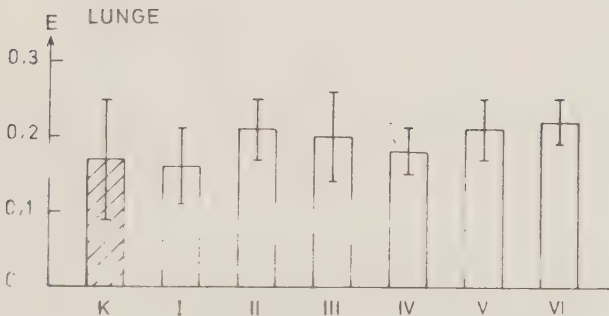


Abb. 9 MAO-Aktivität der Lunge mit zunehmendem zeitlichem Abstand zur DABA-Injektion

- c) Im Herzen zeigen die MW der MAO-Aktivität, besonders nach 4 h (Wert III) und nach 32 h (Wert VI), deutliche Abweichungen nach oben, wobei sich die Standardabweichungen nicht überschneiden, während Wert V geringfügig unter dem Kontrollwert liegt.
- Insgesamt erkennt man einen Verlauf, der 4 Stunden nach Versuchsbeginn einen Höhepunkt der MAO-Aktivität zeigt, nach 16 Stunden zum Ausgangswert zurückgekehrt ist, um nach 32 Stunden wieder erheblich höher zu sein.

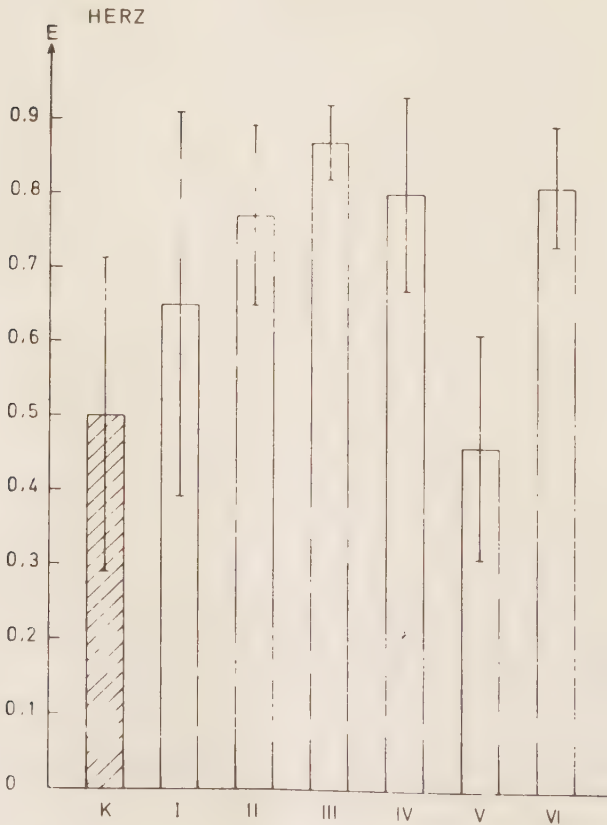


Abb. 10 MAO-Aktivität des Herzens mit zunehmendem zeitliche^(m)
Abstand zur DABA-Injektion

- d) In der Leber steigen die MW der MAO-Aktivität von Versuch I - IV an, wobei der MW IV etwas oberhalb der Standardabweichungen der Kontrollgruppe liegt. Wert V und VI liegen im Bereich des Kontrollwertes, Wert V etwas niedriger, Wert VI etwas höher.

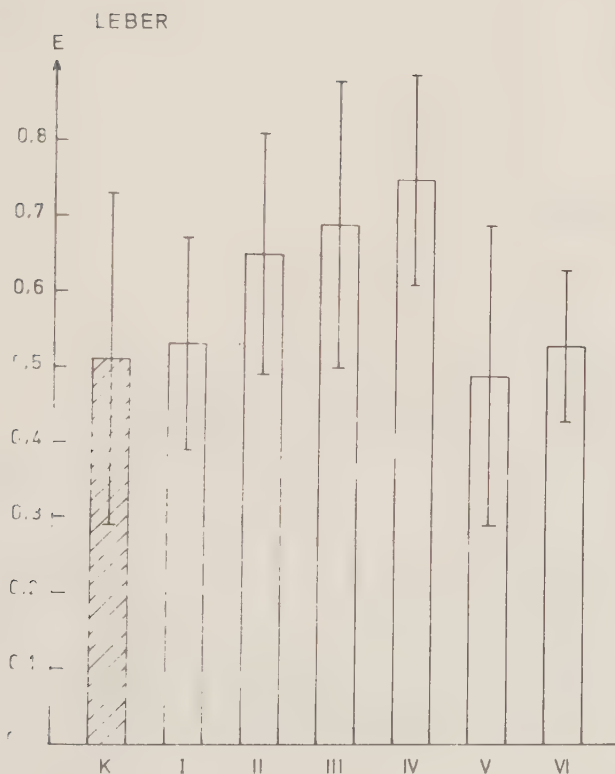


Abb.11 MAO-Aktivität der Leber mit zunehmendem zeitlichem Abstand zur DABA-Injektion

- e) In den Nieren liegen die MW der MAO-Aktivität in den Versuchen I - VI niedriger als der Kontrollwert, wobei die Standardabweichungen von Versuchs- und Kontrollgruppe sich zum Teil nur unwesentlich überschneiden. MW I liegt deutlich, MW IV-VI geringfügig unterhalb der Standardabweichungen der Kontrollgruppe.

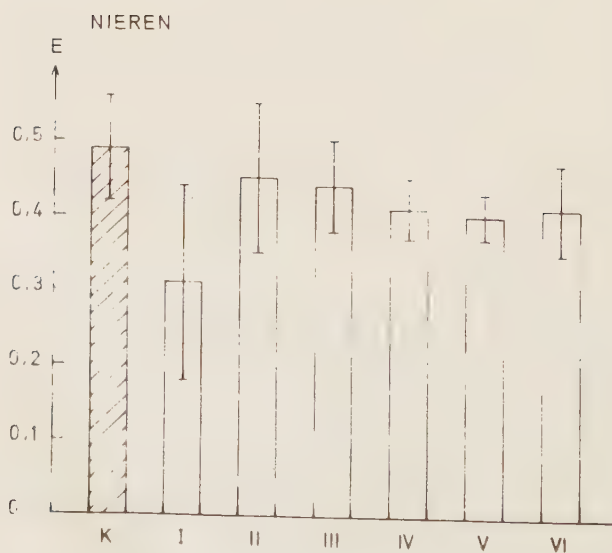


Abb. 12 MAO-Aktivität der Nieren mit zunehmendem zeitlichem Abstand zur DABA-Injektion

- f) In der Milz sind die MW der MAO-Aktivität in den Versuchen I-VI alle unter den MW der Kontrollgruppe gesunken; kein Wert liegt dabei außerhalb der Standardabweichungen.

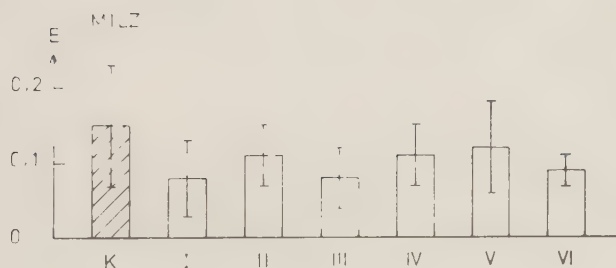


Abb. 13 MAO-Aktivität der Milz mit zunehmendem zeitlichem Abstand zur DABA-Injektion

- g) Auch in den Hoden liegen die leicht erniedrigten MW der MAO-Aktivität innerhalb der Standardabweichungen der Kontrollgruppe.

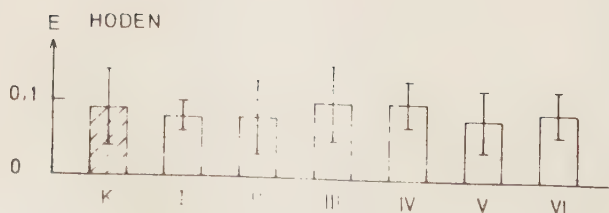


Abb. 14 MAO-Aktivität der Hoden mit zunehmendem zeitlichem Abstand zur DABA-Injektion

Tab. 1: Übersicht über die mittleren Extinktionswerte (MW) und ihre Standardabweichungen (StA) für die MAO-Aktivität in 7 Rattenorganen nach DABA-Applikation. (Bedeutung der Zeichen K und I-VI wie unter Kap. III, A, 2 erläutert.)

		K	I	II	III	IV	V	VI
Hirn	MW	0,21	0,21	0,27	0,35	0,22	0,23	0,29
	StA	0,10	0,04	0,06	0,12	0,06	0,06	0,04
Lunge	MW	0,17	0,16	0,21	0,20	0,18	0,21	0,22
	StA	0,08	0,05	0,04	0,06	0,03	0,04	0,03
Herz	MW	0,50	0,65	0,77	0,87	0,80	0,46	0,81
	StA	0,21	0,26	0,12	0,05	0,13	0,15	0,08
Leber	MW	0,51	0,53	0,65	0,69	0,75	0,49	0,53
	StA	0,22	0,14	0,16	0,19	0,14	0,20	0,10
Nieren	MW	0,49	0,31	0,45	0,44	0,41	0,40	0,41
	StA	0,07	0,13	0,10	0,06	0,04	0,03	0,06
Milz	MW	0,15	0,08	0,11	0,08	0,11	0,12	0,09
	StA	0,08	0,05	0,04	0,04	0,04	0,06	0,02
Hoden	MW	0,09	0,08	0,08	0,10	0,10	0,08	0,09
	StA	0,05	0,02	0,05	0,05	0,03	0,04	0,03

B) Bewegungsverhalten der untersuchten Ratten

1) Welche Veränderungen treten auf ?

Ratten verhalten sich als Nachttiere normalerweise am Tage ruhig, während sie in der Dunkelheit aktiv sind. Hält man sich in ihrer Umgebung auf und beschäftigt sich mit ihnen (z.B. bei Nachfüllen der Futterraufe), sind sie auch tagsüber rege: Dabei laufen sie im Käfig umher, nehmen sich mit Zähnen und Pfoten Futter aus den Raufen und bleiben häufig schnuppernd stehen. Versucht man sie zu fangen, indem man sie fest am Schwanz packt, so gelingt das nur gegen wildes Wehren, mit enormer Kraftentfaltung der Ratten.

Wenn sie ruhen, liegen sie still mit geschlossenen Augen und scheinen zu schlafen. Dabei haben sie ihre Beine dicht an den Körper gezogen. Auf äußere (z.B. optische, akustische oder taktile) Reize sind sie sofort wach.

a) Trägheit und Reaktionsarmut

12-20 Stunden nach DABA-Injektion kommt es zu einer Änderung des Bewegungsverhaltens, die sich durch Trägheit und Reaktionsarmut auszeichnet:

Die Tiere liegen zwar in unauffälliger Körperhaltung ruhig im Käfig oder bewegen sich relativ normal; sie reagieren aber nicht oder nur unwesentlich auf akustische und optische Reize (z.B. zuckt die Ratte bei lautem Knall nur sachte mit dem Kopf). Faßt man sie an, versuchen sie kaum davon zu laufen und entwickeln, am Schwanz gepackt, nur geringe Gegenwehr. Insgesamt wirken sie sediert. Dabei fühlen sie sich aber normal an, d.h. der Muskeltonus ist nicht auffällig verändert.

b) Kopfschleudern in schlaffer Körperhaltung

Später zeigt sich eine weitere, eindrucksvollere Verhaltensstörung:

Die Ratten liegen mit scheinbar kraftlosen, auffällig, wie bei toten Tieren, ausgestreckten Hinterbeinen im Käfig und werfen den Kopf unablässig rhythmisch und ruckartig - vorwiegend nach einer Seite - nach oben. Diese Bewegung erinnert an die Schnupperbewegung eines gesunden Tieres, wird aber von der DABA-Ratte in " zwanghafter ", " perseverierender " Weise ausgeführt. Der Oberkörper liegt hierbei mit seinem Hauptgewicht auf einem der Schleuderrichtung entgegengesetzten Vorderbein, während das andere gestreckt die Schleuderbewegung abstützen scheint. Die Jaktationen werden sehr heftig über lange Zeit durchgehalten und dann von Pausen völliger Schläffheit und Reaktionsarmut unterbrochen. Während dieser " Erschöpfungszustände " erwecken die Tiere manchmal den Anschein tot zu sein.

2) Wann treten die ersten Veränderungen auf ?

Ein genauer Zeitpunkt kann nicht angegeben werden, da das normale Bewegungsverhalten zunächst in Trägheit und Reaktionsarmut übergeht.

Sicher ist, daß bei den Tieren der Versuche I-IV (1-8 Std. nach DABA-Injektion) keinerlei Bewegungsanomalien auftraten. Der Beginn der Hyperkinesen muß also später als 8 Stunden nach DABA-Applikation einsetzen.

Bei Versuch I zeigte ein Tier keine Besonderheiten. Ein Tier wirkte sediert, träge und reagierte wenig auf äußere Reize. Das dritte Tier lag mit gestreckten Hinterbeinen im Käfig und warf den Kopf rhythmisch und ruckartig nach seitlich oben.

Bei Versuch VI zeigte ein Tier ebenfalls keine Veränderungen seines Bewegungsverhaltens. Ein Tier wirkte zunächst träge und sediert, und zeigte vor Tötung das oben

beschriebene Kopfschleudern. Das dritte Tier entwickelte ungefähr 20 Stunden nach DABA-Injektion zunächst eine gesteigerte Aktivität (deutlich erregtes Umherlaufen im Käfig), die schließlich in das konvulsive Kopfschleudern überging.

Einige Tiere (Versuch VI), deren MAO-Aktivität nicht bestimmt werden konnte, weil sie vorzeitig während der Nacht starben, hatten ausnahmslos die gleichen Veränderungen ihres Bewegungsverhaltens gezeigt.

Bewegungsstörungen treten also später als 8 Stunden nach DABA-Injektion auf. Dabei zeigt ein Teil der Versuchstiere weder Hyperkinesen noch sonstige motorische oder tonische Besonderheiten.

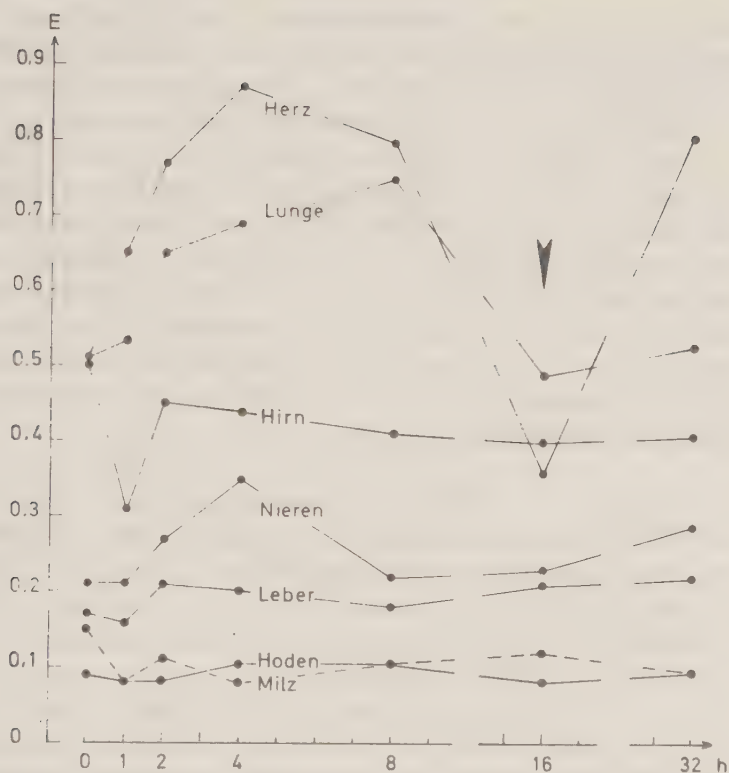


Abb. 16 MAO-Aktivität in 7 Rattenorganen im Verlauf von 32 Stunden

(Der Pfeil markiert die Gruppe, bei der zuerst Bewegungsstörungen auftraten).

IV. Diskussion

A) Material und Methode

Es wurden nur Ratten des Stammes Wistar AF/Han verwendet, so daß typus- oder speziesbedingte Effekte die Ergebnisse nicht beeinflussen. Wegen altersabhängiger Unterschiede der MAO-Aktivität bei Ratten (32,36) wurden möglichst gleichaltrige Tiere untersucht; als zuverlässigster Parameter diente das Körpergewicht (37). Dementsprechend wurden nur 280-300 g schwere Ratten bestellt. Das etwas höhere Durchschnittsgewicht von 317 g (niedrigstes Gewicht 250 g; höchstes Gewicht: 367 g) erklärt sich aus der Tatsache, daß nicht alle Tiere sofort nach der Ankunft und zur selben Zeit untersucht werden konnten; einige nahmen auch bis zum Versuchsbeginn oder während der unterschiedlichen Versuchsdauer stärker zu als andere Ratten; die Unterschiede sind aber unerheblich.

Um die bekannte Abhängigkeit der MAO-Aktivität vom weiblichen Ovarialzyklus (14,18,21,35,43) zu umgehen, wurden nur männliche Wistarratten untersucht.

Die Betäubung der Versuchstiere mit Äther hat keinen Einfluß auf die MAO-Aktivität (24,37).

Die Tötung der Versuchstiere zur immer gleichen Tageszeit (12.00 Uhr) geschah zur Vermeidung tagesrhythmischer Schwankungen der Enzymaktivität (1).

Immer wurde das Organmaterial sofort weiterverarbeitet, um Veränderungen durch längere Lagerung (8) auszuschließen.

Die Zweckmäßigkeit und Praktikabilität der Gewinnung und Verarbeitung des Untersuchungsmaterials und die photometrische Bestimmung der MAO-Aktivität, wie sie 1971 von

POPOV und Mitarbeitern beschrieben (31) und seither im hiesigen Labor mehrfach überprüft und erfolgreich ausgeführt wurde (6,8,12,20,24,36,37,38), konnte auch bei den hier beschriebenen Versuchen bestätigt werden.

Für die Wahl der Untersuchungszeiten und die Zahl der pro Versuch eingesetzten Ratten waren organisatorische Gründe und der orientierende Charakter dieser Arbeit maßgebend: Eine sicher wünschenswerte stündliche Messung der MAO-Aktivität mit z.B. jeweils 5 Ratten hätte, bei einer Arbeitszeit von 8 Stunden pro Ratte, 160 Versuchstage mit 160 Ratten erfordert und den Rahmen einer orientierenden Untersuchung (auch finanziell !) gesprengt. Die geringe Fallzahl und die weitgefaßte Fragestellung lassen es zwar nicht zu, auch augenfällige Abweichungen der MAO-Aktivität im Einzelversuch als statistisch signifikant zu bezeichnen (10); dennoch ergaben sich wichtige Hinweise, wenn man die Gesamtergebnisse miteinander und mit der einschlägigen Literatur vergleicht.

Leider konnte zu dem Zeitpunkt meiner Untersuchungen eine objektive Aktivitätsmessung des Bewegungsverhaltens der Ratten rund um die Uhr noch nicht durchgeführt werden, weshalb anstelle einer objektiven Meßmethode meine subjektiven Beobachtungen treten mußten. Da auch dies nicht unterbrochen möglich war, habe ich mich auf die Zeiten der Fütterung und der Vorbereitung der Versuche etwa 1-2 Stunden vor der Tötung beschränkt. Die dabei beobachteten und oben beschriebenen Veränderungen wurden aber auf einem Super-8-Film festgehalten, so daß sie nachprüfbar sind.

B) Ergebnisse im Einzelnen

1) MAO-Aktivität

Die Wirkung intraperitonealer DABA-Gaben auf die MAO-Aktivität ist für die untersuchten sieben Rattenorgane unterschiedlich (Tab. 1):

Bei Lunge, Milz und Hoden ist praktisch kein Einfluß zu verzeichnen, was nach den Untersuchungen von FIEKAS, HOLTHOFF, SCHABER und SCHNEIDER (6,12,36,37) nicht verwundert. Auffällig ist dagegen die Zeitabhängigkeit der Änderung der MAO-Aktivität in Gehirn, Herz und Leber. Dabei ist der Anstieg auf einen relativ hohen Wert (0,35; Kontrolle $0,21 \pm 0,10$) nach vier Stunden (Versuch III) im Gehirn bemerkenswert, da eine so deutliche Reaktion des Gehirns auf DABA-Applikation bisher nicht bekannt war (24,37). Da das Gesamthirn untersucht wurde, ist natürlich eine Aussage über die MAO-Aktivität in den GABA-spezifischen Kerngebieten, wie Substantia Nigra, Pallidum, Striatum und Hypothalamus (5,25,34) nicht möglich. Die starke Beteiligung von Leber und Herz entspricht eher den Erwartungen (27,37).

Schon früher hatten O'NEAL und Mitarbeiter (26) 12 bis 20 Stunden nach DABA-Injektion eine chronische Ammonium-Vergiftung mit einem 3-4fachen Anstieg des Hirn-Glutamins festgestellt. Sie stellten die Hypothese auf, daß die "neurotoxischen" Symptome nach Applikation von DABA sekundäre Folge eines Leberschadens mit Hemmung des Ammonium- Abbaus (durch Konzentration von DABA in der Leber) seien. Zur gleichen Zeit (12-20 Stunden nach DABA-Injektion) sind auch die höchsten GABA-Konzentrationen gemessen und die ersten Bewegungsstörungen beobachtet worden !

Die MAO-Aktivität liegt dagegen zu diesem Zeitpunkt (Versuch V) in allen sieben Organen im Bereich der Kontrollwerte. Ihre Veränderung nach intraperitonealer DABA-Injektion scheint daher eher eine Begleitreaktion bei der Verstoffwechselung dieses Diamins zu sein.

Eine direkte zeitliche Beziehung der oxydativen Desaminierung monoaminerger Transmitter zum Auftreten der Bewegungsstörungen ist also nicht erkennbar. Ein indi-

rekter Einfluß der DABA selbst oder ihrer Metaboliten, vor allem der GABA, auf Transmitterfunktionen - etwa im Sinne der Rezeptorenkonkurrenz - ist damit aber nicht ausgeschlossen.

Der stark erhöhte Herzwert im Versuch VI ist ein auffälliger Nebenzustand, der zunächst nicht erklärt werden kann. Interessant ist auch, daß in den Nieren nach einer Stunde (Versuch I) einmalig ein sehr niedriger Wert auftritt, während die Werte der Versuche II-VI sich im unteren Normbereich bewegen. Eine methodische Ursache scheidet aus; die Einzelwerte betragen im Versuch I für die Nieren: $0,31 \pm 0,13$ (Kontrolle $0,49 \pm 0,07$), im Versuch VI für das Herz: $0,81 \pm 0,08$ (Kontrolle $0,50 \pm 0,21$).

2) Bewegungsverhalten

Die Art der nach DABA-Injektion auftretenden Bewegungsstörungen deckt sich sehr gut mit den Angaben der Literatur. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß z.B. SHUTER (39) behandelte Mäuse beschreibt, während VIVANCO (42) ebenso wie wir ausschließlich Wistar-Ratten untersuchte; auch Unterschiede im Durchschnittsgewicht der Ratte und in der Dosierung der Injektionslösung sind zu beachten: Während wir die Menge der injizierten DABA auf das Körpergewicht bezogen, gab z.B. VIVANCO allen Ratten die gleiche absolute Menge DABA; auch die Art der Injektion (hier i.p. = intraperitoneal) wechselt (subcutan bei VIVANCO, intracysternal bei CHEN (4)). Dennoch gleichen sich die Bewegungsstörungen in ihren charakteristischen Merkmalen:

SHUTER (39) beschreibt an Mäusen ein hypoaktives und sediert wirkendes Verhalten, gefolgt vom baldigen Tod (nach 20 bis 26 Stunden). Dagegen stehen bei anderen

Autoren andere Störungen im Vordergrund: O'NEAL nennt Konvulsionen, Tremor und Übererregbarkeit, VIVANCO beschreibt eine seitliche Kopfbewegung ("in der Art von Bären"), exzessive Salivation und im Endstadium eine Parese oder Paralyse der Hinterbeine zusammen mit allgemeinen motorischen Koordinationsstörungen.

Die Frage erscheint berechtigt, ob das einerseits sediert und hypoaktiv wirkende, andererseits konvulsiv übererregte Bewegungsverhalten der mit DABA behandelten Ratten Ausdruck zweier unterschiedlicher Vorgänge ist: zum einen Folge einer Erhöhung der GABA-Konzentration und des Auftreten anderer Metaboliten der DABA, zum Anderen sekundärer Effekt eines Leberschadens mit anschließender Ammoniumintoxikation des Gehirns (26).

Die Tatsache, daß nicht jedes mit DABA behandelte Tier der Versuche V-VI Bewegungsstörungen aufwies, stimmt mit der Feststellung von SCHNEIDER (38) überein, der nur bei ca. 60 % der behandelten Tiere Bewegungsstörungen fand, während ca. 40 % keine derartigen Verhaltensweisen zeigten und auch überlebten. Ein Fehler in der Injektionstechnik ist dabei praktisch auszuschließen.

C) Schlußüberlegung

Der Erfolg des Dopamins in der Behandlung des M. Parkinson verstärkte die Suche nach einer vergleichbaren Substanz zur Therapie der Chorea Huntington (24). Dazu wurden Untersuchungen sowohl über Transmittersubstanzen, wie Katecholamine, Acetylcholin und GABA (3,7,15,28,23, 39) durchgeführt, als auch über Enzyme, die an dem Stoffwechsel dieser Transmitter beteiligt sind, wie GABA-Transferase (30), Acetylcholin-Esterase, Dopadecarboxylase (22) und andere. In diesem Zusammenhang wurde das Verhalten der MAO wenig beachtet: 1966 fanden

POKROVSKY und Mitarbeiter (29) nach tagelangem experimentellen Schlafentzug bei Ratten im Gehirn unveränderte Konzentrationen von GABA, aber eine Verminderung der MAO-Aktivität um 7,7 - 27,8 % (wobei allerdings nicht die POPOV'sche Methode zur Aktivitätsbestimmung der MAO verwendet wurde). Andererseits fanden 1968 POPOV und MATTHIES (30), daß MAO-Hemmer zu einer Erhöhung der GABA-Konzentration führen können.

Wir wiesen einleitend schon darauf hin, daß in Gehirnen an H.C. verstorbenen Patienten niedrigere GABA-Konzentrationen gefunden wurden, als bei Kontrollgruppen (33). Orale GABA-Substitution bei Chorea-Patienten ruft jedoch weder die gewünschte Wirkung noch unerwünschte Nebenwirkungen hervor (FISCHER (7) und PERRY (27)).

SHUTER (39) stellte 1974 fest, daß GABA die Bluthirnschranke nicht passierte. Daher suchte er nach Vorläufern dieses Transmitters, die nach Passieren der Bluthirnschranke zum Aufbau von GABA im zentralen Nervensystem führen können. Er hatte Erfolg: Nach Applikation von DABA bei Mäusen fanden sich erhöhte GABA-Konzentrationen im Gehirn (39). Dabei traten allerdings "neurotoxische" Symptome auf - mit Bewegungsstörungen, gefolgt vom Tod der Versuchstiere (4,26,39) - die eine Anwendung von DABA zu therapeutischen Zwecken in Frage stellten.

VIVANCO und Mitarbeitern (42) ist es dann gelungen, durch gleichzeitige Verabreichung von Thyroxin (T_4) an IDPN- und DABA-behandelte Ratten derartige neurotoxische Effekte zu verhindern. Möglicherweise sorgt ein durch Thyroxin erhöhter Grundumsatz für eine bessere

Verstoffwechselung des nach DABA-Gabe in der Leber vermehrt anfallenden Ammoniums und beugt so der von O'NEAL (27) beschriebenen Ammoniumvergiftung vor.

In der gleichen Mitteilung schreibt VIVANCO, daß die Gabe von Thyroxin bei DABA-behandelten Wistar-Ratten auch die Erhöhung des GABA-Spiegels im Rattengehirn verhindere, während dieser Effekt bei mit IDPN (= β,β' - Iminodipropionitril) behandelten Tieren nicht eintrete. Ob Unterschiede im Bewegungsverhalten der DABA- bzw. IDPN-Versuchstiere - IDPN-Ratten zeigten ein ECC-Syndrom (excitation, choreiform and circling movements) und überleben längere Zeit (24,37,42) - auch in diesem Zusammenhang zu sehen sind, bleibt offen.

Das wesentliche Ergebnis der eigenen Untersuchungen ist, daß

- a) ein geringfügiger Effekt der DABA-Applikation auf die MAO-Aktivität nachweisbar war,
- b) dieser Effekt zeitabhängig ist und
- c) keinen unmittelbaren Zusammenhang mit den DABA-abhängigen Bewegungsstörungen erkennen läßt.

Wodurch die beschriebenen Aktivitätsveränderungen der MAO direkt bedingt sind und wie diese Bedingungen mit den beschriebenen Bewegungsstörungen zusammenhängen, bleibt zu prüfen. Biochemisch wird man dabei auf das Verhalten der Transmitter-Amine, der Schilddrüsen- aber auch der Steroidhormone zu achten haben (24).

V. Zusammenfassung

Es wird ein zeitabhängiger Effekt von L-2,4-Diaminobuttersäure (=DABA) auf die MAO-Aktivität einiger Organe der Ratte beschrieben: Nach i.p.-Gabe von DABA an männliche Ratten (mittleres Gewicht 317 g) kommt es , vor allem in Herz und Leber, ein wenig auch im Gehirn, zu einem Anstieg der MAO-Aktivität und zu anschließendem Rückgang auf normale Werte. Im Herzen ist nach 32 Stunden ein erneuter Anstieg zu verzeichnen. Relativ unbeeinflusst zeigen sich Lunge, Milz und Hoden, während in den Nieren nach einer Stunde einmalig ein sehr niedriger Wert auftritt, gefolgt von Werten im unteren Normbereich.

Zu einem Zeitpunkt (16 Stunden nach DABA-Injektion), an dem in allen Organen wieder Normalwerte gemessen werden, wurden zwei verschiedene Arten von Bewegungsstörungen beobachtet: 1. Trägheit und Reaktionsarmut, 2. konvulsives, übererregtes Kopfschleudern in schlaffer Körperhaltung.

Ein Teil der untersuchten Tiere blieb motorisch unauffällig und überlebte, während eine Gruppe von behandelten Tieren, die Bewegungsstörungen zeigte, vorzeitig starb.

Ein unmittelbarer Zusammenhang mit den (statistisch nicht signifikanten) Veränderungen der MAO-Aktivität ist nicht zu erkennen. Aufgrund unserer orientierenden Befunde lassen sich aber folgende weiterführenden Fragen stellen:

1. Wie verhält sich die MAO-Aktivität nach DABA-Applikation in den einzelnen Kerngebieten des Gehirns (wie Striatum, Subst. Nigra, Pallidum, Thalamus und Hypothalamus) ?
2. Welche der nach DABA-Injektion anfallenden Metaboliten sind für die Änderungen der MAO-Aktivität, vor allem des Gehirns, des Herzens und der Nieren verantwortlich

3. Lassen sich MAO-Aktivitätsänderungen bei DABA-Ratten durch Thyroxin beeinflussen ?
4. Welche, bei der Metabolisierung von DABA anfallenden, Stoffwechselprodukte können für die Bewegungsstörungen verantwortlich sein ?

VI. Literaturverzeichnis

- 1) AKINDELE, M.O., J.I. EVANS and I. OSWALD:

Monoamine Oxidase Inhibitors, sleep and mood,
Elektroenceph. Clin. Neurophysiol. 29, 47-56 (1970)

- 2) AKOPYAN, Zh.J., I.V. VERYOVKINA, M.I. LEVYANT, T.A.
MOSKVITINA, V.Z. GORKIN and V.N. OREKOVICH:

On the isolation and purification of structure-
bound proteins (Monoamine Oxidase of Mitochondrial
Membranes),
Int. J. Protein Research III, 121-130 (1971)

- 3) BAK, I.J., R. HASSLER, J.S. KIM and K. KATAOKA:

Amantadine actions on Acetylcholine and GABA in
Striatum and Subst. Nigra of rat in relation to
behavioural Changes,
J. Neurol.Transmission 33, 45-61 (1972)

- 4) CHEN, Ch.-W., W. FLORY and R.E. KOEPPE:

Variation of Neurotoxicity of L- and D-2, 4-Diamino-
butyric Acid with route of administration,
Toxicology and Applied Pharmacology 23, 334-338
(1972)

- 5) FAHN, S. and L.J. COTE:

Regional distribution of Gamma-Amino-butyric Acid
(GABA) in Brain of the Rhesus Monkey,
J. Neurochem. 15, 109-213 (1968)

- 6) FIEKAS, H.-J.:

Monoaminoxidase-Aktivitätsbestimmung in verschiedenen
Organen und Hirngebieten einiger Haus- und Nagetiere,
Dissertation, Marburg (1974)

- 7) FISCHER, R., J.W. NORRIS and L. GILKA:
GABA in Huntington's Chorea,
The Lancet 29, 1347-1348 (1974)
- 8) FREICKMANN, H.-J.:
Über die Monoaminoxidase-Aktivität in verschiedenen
Hirnregionen von Patienten mit Herzinsuffizienz,
Dissertation, Marburg (1974)
- 9) GANONG, W.F.:
Medizinische Physiologie, 1. Auflage (1970)
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York
- 10) GEIGY-Tabellen, Documenta Geigy - Wissenschaftliche
Tabellen, 7. Auflage 1969
- 11) HAWKINS, J.:
The localisation of Amino Oxidase in the liver cell,
Biochem. J. 50, 577-581 (1952)
- 12) HOLTHOFF, W.J.:
Zur Wirkung von Sauerstoffmangel, Sauerstoffüber-
schuß und Vitamin E auf die Aktivität der Monoamin-
oxidase (MAO, E.C. 1.4.3.4.) in verschiedenen
Rattenorganen,
Dissertation, Marburg (1976)
- 13) HOUSLAY, M.D. and K.F. TIPTON:
A kinetic evaluation of Monoamine Oxidase Activity
in rat liver mitochondrial outer membranes,
Biochem. J. 139, 645-652 (1974)
- 14) KAMBERI, J.A. and Y. KOBAYASHI:
Monoamine Oxidase Activity in the hypothalamus and
other brain areas and in some endocrine glands of
the rat during estrous cycle,
J. Neurochem. 17, 261-268 (1970)

- 15) KAR, P.P. and M.A. MATIN:

Possible role of Gamma-Aminobutyric Acid in para-
oxoninduced convulsions,
J. Pharma. Pharmac. 24, 996-997 (1972)

- 16) KARLSON, P.:

Kurzes Lehrbuch der Biochemie,
6. neubearbeitete Auflage (1967), Thieme Stuttgart

- 17) KIM, H.C. and A. D'IORIO:

Possible isoenzymes of Monoamine Oxidase in rat
tissues,
Can. J. Biochem. 46, 295-297 (1968)

- 18) KOBAYASHI, T., Y. KOBAYASHI, J. KATO and H. MINAGUCHI:

Fluctuations in Monoamine Oxidase Activity in the
hypothalamus of the rat during the estrous cycle and
after castration,
Endocr. Jap. 11, 283-290 (1964)

- 19) KRNJEVIĆ, K. and S. SCHWARTZ:

γ -Aminobutyric Acid an Inhibitory Transmitter ?
Nature: 211, 1372-1374 (1966)

- 20) KUHS, K.:

Abhängigkeit der Monoaminoxidase - Aktivität des
Schweinehirns von Steroidhormonen,
Dissertation, Marburg (1973)

- 21) LEMAY, A. et L. BERLINGUET:

Influence de la castration et de hormones sexuelles
sur l'activité de la Monoamine Oxidase chez le rat,
Rev. Can. Biol. 26, 259-303 (1967)

- 22) McGEER, P.L. and E.G. McGEER:

Enzymes associated with the metabolism of Catecholamines, Acetylcholine and GABA in human controls and patients with Parkinson's Disease and Huntington's Chorea,
J. of Neurochemistry. 26, 65-76 (1976)

- 23) McKENZIE, G.M. and K. VIK:

Chemically induced choreiform activity:
Antagonism by GABA and EEG-Patterns,
Exp. Neurol. 46, 229 - 243 (1975)

- 24) OEPEN, H.:

Persönliche Mitteilungen

- 25) OKADA, Y., C. NITSCH-HASSLER, J.S. KIM, I.J. BAK and R. HASSLER:

Regional distribution of GABA in rabbit, rat, guinea pig and baboon CNS,
Exp. Brain. Res. 13, 514-518 (1971)

- 26) O'NEAL, R.M., Ch.-H. CHEN, C.S. REYNOLDS, Sh. K. MEGHAL and R.E. KOEPPE:

The "Neurotoxicity" of L-2,4-Diaminobutyric Acid,
Biochem. J. 106, 699-706 (1968)

- 27) PERRY, Th., S. HANSEN and N. URQUHART:

GABA in Huntington's Chorea,
The Lancet 1, 995-996 (1974)

- 28) PERRY, Th., N. URQUHART, S. HANSEN and J. KENNEDY:

γ -Aminobutyric Acid: drug induced elevation in monkey brain,
J. Neurochem. 23, 443-445 (1974)

- 29) POKROVSKY, A.A., I.E. MALAKHOV, I.Y. KON and M.M.-
G. GAPPAROV:

Aminobutyric Acid and Monoamine Oxidase of the
rat brain at experimental vigil,
UKR. Biokhim. ZH. 39, 604-607 (1967)

- 30) POPOV, N., and H. MATTHIES:

Some effects of Monoamine Oxidase (MAO) Inhibitors
on the metabolism of γ -Aminobutyric Acid in rat
brain,
J. Neurochemistry. Vol. 16, pp. 899-907 (1969)

- 31) POPOV, N., V. RÖSLER, C. THIEMANN and H. MATTHIES:

Eine empfindliche Methode zur Bestimmung der Mono-
amin-Oxidase-Aktivität im Gewebe durch Aldehyd-Semi-
carbazon-Messung,
Acta bio.med.germ.26, 239-245 (1971)

- 32) PRANGE, A.J., I.E. WHITE, M.A. LIPTON and A.K. KINKEAD:

Influence of age on Monoamine Oxidase and Catechol-
O-Methyl-Transferase in rat tissues,
Life Sci. 6, 581-587 (1967)

- 33) ROBERTS, E.:

γ -Aminobutyric Acid on Nervous System Function: A
perspective,
Biochem. Pharm. 23, 2637-2649 (1974)

- 34) ROBINSON, N. and F. WELLS:

Distribution and localisation of sites of γ -Amino-
butyric Acid in metabolism in the adult rat brain,
J. Anat. 114, 3, pp. 365-378 (1973)

- 35) SALSEDUC, M.M., I.J. JOFRE and J.A. IZQUIERDO:

Monoamine Oxidase and Catechol-O-Methyl-Transferase
Activity in cerebral structures and sexual organs

of rats during their estrous cycle,
Med. Pharmacol. Exp. (Basel) 14, 113-119 (1966)

36) SCHABER, C.D.:

Über die Altersabhängigkeit der Monoaminoxidase-
Aktivität in einigen Organen der Ratte,
Dissertation, Marburg (1974)

37) SCHNEIDER, G.:

Persönliche Mitteilungen

38) SCHRÖDER, F.:

Monoaminoxidase-Aktivitätsbestimmungen in Ratten-
hirnhomogenaten und in Mitochondrienfraktionen von
Ratten- und Schweinehirnen, sowie Untersuchungen über
die Wirkung von Steroidhormonen auf die Enzymaktivi-
tät,
Dissertation, Marburg (1973)

39) SHUTER, E.R. and E. ROBINS:

Elevation of brain γ -Aminobutyric Acid in the mouse
by L-2, 4-Diaminobutyric Acid.
Arch. Neurol. 30, 417 (1974)

40) UDUPA, A., S. SRINAVASAN and K.N. UDUPA:

Monoamine Oxidase in health and disease,
Ind. J. Physiol. Pharmac. 18/2, 73-85 (1974) Indien

41) VACCARI, A., M. MAURA, M. MARCHI and F. CUGURA:

Development of Monoamine Oxidase in several tissues
in the rat,
J. Neurochem. 19, 2453-2457 (1972)

42) VIVANCO, F., F. RAMOS and C. JIMENEZ-DIAZ:

Determination of γ -Aminobutyric Acid and other free Amino Acids in the whole brains of rats poisoned with β, β' -Iminodipropionitrile and α, γ -Diaminobutyric Acid with, or without, administration of Thyroxine,
J. Neurochem. 13, 1461-1467 (1966)

43) ZOLOVICK, A.J., R. PEARSE, K.W. BOEHLKE and B.E.

ELEFThERIOU:

Monoamine Oxidase Activity in various parts of brain during the estrous cycle,
Sci. 154, 649 (1966)

VII. Lebenslauf

Am 18. Januar 1952 wurde ich in Freiburg i.Br., als Zweiter von fünf Söhnen geboren. Meine Eltern, Prof. Dr. med. Irmgard Oepen, geb. Vollmer und Prof. Dr.med. Heinrich Oepen, siedelten mit uns 1955 nach Oberbayern um, wo ich in Eresing von 1958 - 1960 zur Volksschule ging. Von 1960 - 1962 besuchte ich in Marburg die Volksschule und anschließend das altsprachliche Gymnasium Philippinum, das ich 1970 mit dem Abitur verließ.

1970 begann ich an der Université Catholique de Louvain (Löwen) in Belgien mit dem Medizinstudium, das ich von 1971 - 1974 an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, und von 1974 - 1976 an der Philipps-Universität Marburg fortsetzte.

Nach Abschluß des Staatsexamens am 2. Juli 1976 begann ich meine Medizinal-Assistentenzeit.

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren, Professoren und Dozenten an der Université Catholique de Louvain, an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz und an der Philipps-Universität Marburg.

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren Professoren
und Dozenten

an der Université Catholique

de Louvain/Belgien

: Apers, Capron, Ghosez, Latteur, Moens,
Vander Stricht

an der Johannes-Gutenberg

Universität Mainz

: Bäßler, Baumgarten, Beyermann, Borneff,
Bredt, Breinl, Buchwald, Claus, Diet-
helm, Ehrenbrand, Falke, Friedberg,
Fuhr, Grothe, Hadding, Halmagyi, Harth,
Heicke, Heil, Heischkel-Artelt, Herfert,
Hill, Höhn, Just, Ketterl, Klages,
Klein, Krahn, Krebs, Kremer, Kreuscher,
Krieglstein, Kutzner, Langen, Laven,
Langendorf, Lommer, Löhr, Martin, Mayet,
Mislin, G. Müller, Müller, Muscholl,
Nawrath, Ohler, Prellwitz, Saame,
Schäfer, Scheunemann, Schmidt, Schmidt,
Schneider, Schölmerich, Spitzbarth,
Steinbach, Stofft, Theissing, Thews,
Watzka, Wolff, Zahn

an der Philipps-Universität

Marburg/Lahn

: Arndt, Ballentin, Barthelmai, Bauer,
Blencke, Börngen, Braun, Buchholz,
Büsing, Busch, Daume, Dittrich, Dom-
browski, Drews, Eißner, Ellringmann,
Exner, Fischer, Frank, Frei, Friedrich,
Gassel, Gerdes, Goebel, Gössel, Goß-
mann, Grundner, Hamelmann, Hamm, Heene
Hildebrandt, Hilgermann, Hort, Huch, Hupe
Jakob, Kaffarnik, Karl, Klaus, Klein,
Kleine, Kleinsasser, Koransky, Kraus,
Lange, Lauth, Linneweh, Lütcke, Maroske,
Martini, Mühlberger, H. Oepen, J. Oeper
Portig, Rodeck, Rohen, Schleyer, Seide,
Straub, Willenbockel

